

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年2月12日 (12.02.2004)

PCT

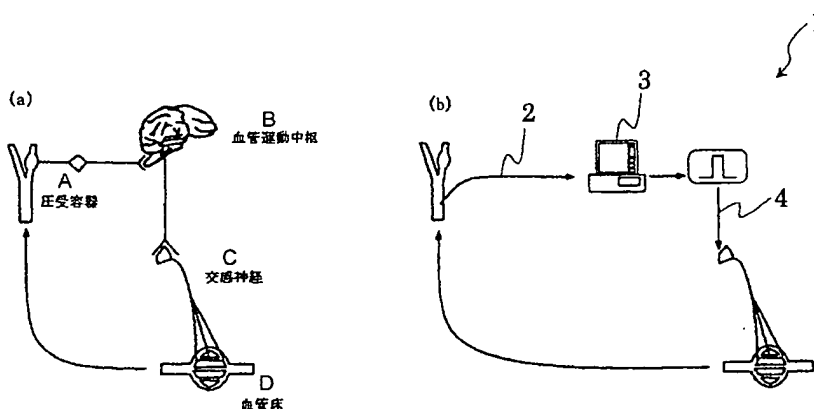
(10) 国際公開番号
WO 2004/012814 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61N 1/365 (72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 砂川 賢二 (SUNAGAWA, Kenji) [JP/JP]; 〒567-0048 大阪府 茨木市 北春日丘3丁目9番16号 Osaka (JP). 杉町 勝 (SUGIMACHI, Masaru) [JP/JP]; 〒565-8565 大阪府 吹田市 藤白台5丁目7番1号 A-503 Osaka (JP). 佐藤 隆幸 (SATO, Takayuki) [JP/JP]; 〒783-0042 高知県 南国市 岡豊町蒲原587番地75 A-306 Kochi (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2002/007963
- (22) 国際出願日: 2002年8月5日 (05.08.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立循環器病センター総長が代表する日本国 (JAPAN AS REPRESENTED BY PRESIDENT OF NATIONAL CARDIOVASCULAR CENTER) [JP/JP]; 〒565-8565 大阪府 吹田市 藤白台5丁目7番1号 Osaka (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,

[続葉有]

(54) Title: MEDICAL TREATMENT SYSTEM USING BIOLOGICAL REGULATION FUNCTION ALTERNATE, CARDIAC PACING SYSTEM BASED ON THE MEDICAL TREATMENT SYSTEM, BLOOD PRESSURE REGULATING SYSTEM, AND CARDIAC DISEASE TREATING SYSTEM

(54) 発明の名称: 生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システム



A... BARORECEPTOR
B... VASOMOTOR CENTER
C... SYMPATHETIC NERVE
D... VASCULAR BED

(57) Abstract: A medical treating system based on biological activities characterized by comprising biological activity sensing means for sensing biological activity information produced by biological activities and outputting a biological activity signal, calculating means for receiving, analyzing, and processing the biological activity signal from the biological activity sensing means, calculating an organism stimulation signal, and outputting the organism stimulation signal, and organism stimulating means for receiving the organism

[続葉有]



WO 2004/012814 A1



LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 補正書・説明書
- 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

規則4.17に規定する申立て:

- すべての指定国のための不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則4.17(v))

stimulation signal calculated by the calculating means and stimulating an organism according to the organism stimulation signal. A cardiac pacing system based on the treating system, a blood pressure regulating system, and cardiac disease treating system are also disclosed.

(57) 要約:

本発明は、生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、該生体活動感知手段により出力された生体活動信号を入力して、該生体活動信号を解析、処理して生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システム、並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムである。

明細書

生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システム

技術分野

- 5 本発明は、生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムに関し、その目的は、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官に変わって、その中枢器官があたかも正常に機能しているかのように各器官を調節することができる生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムを提供することにある。
- 10

背景技術

- 15 わが国においても脳死間の心臓移植が開始され重症心不全の治療方法の一つとなりつつある。しかしながら、心臓提供者数は絶対的に不足しており、移植心の不足が懸念されている。

- 重症心不全のもうひとつの治療方法としては、人工心臓の移植がある。しかしながら、現在の人工心臓は、生体からの制御を受けていないために、生体と必ずしも協調して動作してはいなかった。
- 20

また従来から徐脈の治療にはペースメーカーが用いられている。ペースメーカーを使用することで、心筋に電氣的刺激を与えて人為的に必要な心筋収縮の調律を起させることができる。

近年、心電図のQT時間、体温、加速度などから生体固有の心拍数を

推定してレートを変化させるペースメーカーが存在している。しかしながら、このようなペースメーカーであっても、特異性、感受性、過渡応答性の面で必ずしも満足できるものではなかった。

5 またある種の疾患では、生体の異常な調節活動がその原因となることが知られている。例えば、心臓疾患の進行には異常な生体調節機構が関与していることが知られており、急性心筋梗塞の場合、心筋梗塞発症後、交感神経の活動の異常な上昇と、迷走神経の活動の異常な低下が発生することが知られている。

10 このような生体の異常な調節活動は、心臓以外の他の循環器でも見ることができる。

健康人であっても、起立により 300～800 mL の血液が下肢や内臓などの心臓より下部に貯留されることで、心臓への静脈還流が減少して血圧が低下する。通常は、血圧を一定に保つ血圧調節機構を備えており、血圧の低下を防ぐことができる。しかしながら、血圧調節機構に何らかの障害を有すると、起立性低血圧が生じる。例えば、S h y - D r a g e r 症候群は、圧反射をつかさどる神経系に異常が見られ、血圧が体位の変化により大きく変動して日常生活に大きな支障をきたす。

20 上述したように、従来の人工心臓や心臓ペースティングシステムなどの人工の臓器や装置は、生体からの制御を受けていないために、生体と必ずしも同調して動作せず、感受性などの面において満足できるものではなかった。

また心筋梗塞などの治療においては、冠動脈拡張薬、 β -遮断薬、抗血小板薬などの薬剤を用いる治療方法、カテーテルを使用する治療方法、冠動脈バイパス手術による治療方法などが採用されている。

25 薬剤による治療方法やカテーテル、冠動脈バイパス手術を駆使しても病変の進行や生命の危機に陥ることがある。

また著しい起立性低血圧を生じる S h y - D r a g e r 症候群の治療においては、薬剤として、エピネフリン、レボドーパ、アンフェタミンなどのアドレナリン作動薬を用い、また食塩摂取量を多くさせる対症的な治療が行われている。しかしながら、このような対症的な治療では、

5 症状の程度を軽減することはできるものの、S h y - D r a g e r 症候群を根本的に治療することは不可能であった。

本発明は、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官に変わって、その中枢器官が正常に機能しているかのよう

10 うに各器官を調節することができる治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペースングシステム、血圧調節システム及び心疾患治療用システムを提供することにある。

発明の開示

15 請求の範囲第 1 項に記載の発明は、生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、該生体活動信号を解析、処理して生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、該算出手段によって算出された生体刺

20 激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システムに関する。

請求の範囲第 2 項に記載の発明は、生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知

25 手段と、該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、該生体活動信号を解析、処理して生体刺激信号を算出し、該生体刺激信

号を出力するための算出手段と、該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなり、前記算出手段は、入力された生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか、異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段を備え、入力された生体活動信号が正常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号の出力は行わず、入力された生体活動信号が異常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号を出力することを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システムに関する。

10 請求の範囲第3項に記載の発明は、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と生体活動感知手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出することを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載の生体活動に基づいた治療用システムに関する。

15 請求の範囲第4項に記載の発明は、心臓交感神経及び／又は迷走神経の神経活動を感知して神経活動信号を出力するための神経活動感知手段と、該神経活動感知手段により感知された神経活動信号を入力して、該神経活動信号を解析、処理して心臓の心拍数を制御するペースング信号を算出し、該ペースング信号を出力するための算出手段と、該算出手段
20 によって算出されたペースング信号を入力して、該ペースング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調整するためのペースング手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた心臓ペースングシステムに関する。

請求の範囲第5項に記載の発明は、動脈内の血圧を感知して血圧を出力するための血圧感知手段と、該血圧感知手段により感知された血圧信号を入力して、該血圧信号を解析、処理して、血管床交感神経を刺激し

て血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出し、該交感神経刺激信号を出力するための算出手段と、該算出手段によって算出された交感神経刺激信号を入力して、該交感神経刺激信号に基づいて血管床交感神経を刺激して血圧を調節するための刺激手段、とからなることを特徴とする、生体の血圧変化に基づき生体の神経活動の制御を用いた血圧調節システムに関する。

請求の範囲第 6 項に記載の発明は、生体の心臓活動によって発せられる心臓活動情報を感知して心臓活動信号を出力するための心臓活動感知手段と、該心臓活動感知手段により感知された心臓活動信号を入力して、該心臓活動信号を解析、処理して神経刺激信号を算出し、該神経刺激信号を出力するための算出手段と、該算出手段によって算出された神経刺激信号を入力して、該神経刺激信号に基づいて神経を刺激するための神経刺激手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた心疾患治療用システムに関する。

15

図面の簡単な説明

図 1 (a) は、正常な状態における動脈圧反射の状態を示した模式図であり、図 1 (b) は、本発明に係る治療用システムを生体に適用した場合の状態を示す模式図である。

図 2 は、本発明に係る治療用システムの概略を示すブロック図である。

図 3 は、ウサギの交感神経活動と心拍数の関係を示したグラフであり、図 3 a は交感神経活動と心拍数の変化を経時的に測定した結果であり、図 3 b は、図 3 a の結果において、交感神経活動と心拍数の対応を示す分布図であり、図 3 c は、交感神経活動と心拍数のインパルス応答から生体が要求している心拍数を予測した予測心拍数と実測心拍数の分布図である。

図 4 は、試験例 1 の結果を示すグラフである。

図 5 は、試験例 2 の結果を示すグラフである。

図 6 は、試験例 3 の結果を示すグラフである。

図 7 は、試験例 4 の結果を示すグラフである。

- 5 図 8 は、試験例 6 の結果を示すグラフであり、（a）は、腹腔神経節を刺激したラットの血圧変化であり、（b）は、正常のラットの血圧変化であり、（c）は、血圧調節失調ラットの血圧変化である。

発明を実施するための最良の形態

- 10 本発明に係る治療用システムは、喪失した生体機能や異常化した生体機能を代替することで、喪失した生体機能や異常化した生体機能があたかも正常に機能しているかのように生体を維持することができる。具体的に血圧調節の場合を例に説明する。図 1（a）は正常な生体における動脈圧反射の状態を示した模式図であり、血圧が変化すると、その情報は圧受容体から延髄の孤束核に送られる。孤束核は交感神経を刺激して血管を収縮させるなどして血圧を調節する。図 1（b）は本発明に係る治療用システム（1）を生体に適用した場合の模式図であり、何らかの事情により血管運動中枢が正常に機能しない場合に、本発明に係る治療用システムを適用することで血圧を正常に維持することができる。即ち、
- 15 血圧感知手段（2）が血圧の変化を感知するとともに、算出手段（3）が血圧の変化を神経刺激手段（4）に伝達できる情報に変換するとともに、算出された信号で神経刺激手段（4）により刺激することで、血圧を正常に維持することができる。

- 25 以下、本発明に係る治療用システムについて図面を参照しつつ説明する。図 2 は本発明に係る治療用システムの概略を示したブロック図であ

る。本発明に係る治療用システム（１）は、少なくとも、生体活動感知手段（２）と、算出手段（３）と、生体刺激手段（４）とから構成される。

5 生体活動感知手段（２）は、生体（Ｓ）の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を後述する算出手段（３）に出力することができる。生体活動感知手段（２）としては、例えば、電極や圧センサなどが用いられる。

10 生体活動感知手段（２）によって感知される生体活動情報としては、交感神経や副交感神経の活動、血流量、血圧、体温、心電図、脳波、或いは生化学的センサによる各種測定値などを例示することができ、本発明に係る治療用システムの目的に応じて適宜任意に選択すればよい。

本発明に係る治療用システム（１）における生体活動感知手段（２）の数、特に限定されない。図２に示されるシステム（１）においては、
15 一個の生体活動感知手段（２）が設けられているが、二個以上の生体活動感知手段を設けることもでき、本発明に係る治療用システムの目的に応じて、適宜任意に設定すればよい。また二個以上の生体活動感知手段が備えられる場合、二個以上の生体活動感知手段を生体の同じ部位に接続しても、またそれぞれ異なる部位に接続しても構わない。

20 算出手段（３）は、生体活動感知手段（２）により感知され入力された生体活動信号を解析、処理して生体刺激信号を算出することができる。算出した生体刺激信号は後述する生体刺激手段（４）に出力される。

より具体的には、算出手段（３）においては、まず生体活動感知手段（２）によって感知された生体活動信号は、増幅装置（３１）に入力されて増幅される。尚、増幅装置（３１）は、ある一定周波数以上の周波
25 数及びある一定周波数以下の周波数を除去して生体に由来する信号及び電力線雑音を除去することができるフィルタ装置（図示せず）を備えて

いることが好ましい。

増幅された信号はA/D変換装置(32)によりアナログ信号からデジタル信号に変換された後に、解析処理装置(33)に入力される。

解析処理装置(33)において、所定の処理が行われた後に、算出された信号は、生体刺激手段(4)に出力される。

算出手段(3)において、生体活動信号を解析、処理する理由について心臓の心拍数の制御を例に説明する。図3aは心臓の交感神経活動と心拍数の経時的な変化を同時に測定したグラフである。図3aに示されるように、一般的には交感神経の活動が上昇すれば、心拍数も上昇する。しかし、刻々と変化する神経活動とその時点における心拍数の関係は、常に1対1に対応しているわけではない(図3b参照)。従って、交感神経活動をそのまま使用して心拍数の調節を行うことはできない。

図3cは、交感神経活動が生体の心拍数を制御するインパルス応答から生体が要求している心拍数を予測した予測心拍数と実測心拍数の散布図である。これによれば、実測心拍数と予測心拍数はよく相関(相関関数0.93)していることがわかる。

このように、算出手段(3)により、神経活動信号を解析、処理することにより、実際に生体が要求している心拍数を得ることができ、上述の例では、心拍数に対応した心臓電気刺激信号を使用することで、心拍数を通常の中樞神経が制御するように調節することが可能となる。

尚、心拍数の制御を例にとり説明したが、他の場合、例えば血圧の制御などの生体の機能維持に必須とされる様々な生体調節においても同様の関連性を有する。

さらに、算出手段(3)においては、算出手段(3)に入力される生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか或いは異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段(図示せず)を備えることもで

きる。入力される生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか、或いは異常な生体活動であるかどうかを識別するには、正常な生体活動信号に関する情報を予め記憶手段（図示せず）に記憶しておき、入力される生体活動信号と比較する。その差があらかじめ設定された閾値を一定時間を越えた場合、異常な生体活動信号と判断することができる。

5 一定時間を越えた場合、異常な生体活動信号と判断することができる。

識別手段が設けられている場合、正常な生体活動信号が入力されているときは、生体刺激手段に何の信号も出力せずに、生体自身の調節系により調節する。一方、異常な生体活動信号が感知された場合、異常な生体活動を是正するように解析、処理された生体刺激信号を生体刺激手段に出力するように構成することができる。すなわち、正常な生体活動が入力されているときは、本発明に係るシステムは、何の処理も施さなくても、生体に全く異常は現われない。異常な生体活動が入力された場合、その異常な生体活動を是正することができる、すなわち正常な生体活動とすることができる生体活動信号を出力する。

10 尚、生体活動感知手段が複数設けられている場合、上述の解析、処理は、生体活動感知手段ごとに行われる。

生体刺激手段（４）は、算出手段（３）から出力された生体刺激信号を入力して、この生体刺激信号に基づいて生体を刺激する。生体刺激手段（４）による生体の刺激としては、神経や心筋の電気刺激、大脳や小脳
20 脳の刺激、薬剤投与装置による刺激、人工臓器や人工心臓による刺激、人工呼吸器による刺激などを例示することができる。

以下、本発明に係る治療用システムを、より具体的な例を挙げて詳細に説明する。まず、本発明の第一実施形態に係る治療用システムである
25 心臓ペースングシステムについて説明する。

第一実施形態に係る心臓ペースングシステムの基本構成は図２に示さ

れる治療用システム（１）を採用することができる。第一実施形態に係る心臓ペースングシステムにおいては、少なくとも、生体（神経）活動感知手段（２）、算出手段（３）、及び生体刺激（ペースング）手段（４）とから構成される。

- 5 生体（神経）活動感知手段（２）は、心臓交感神経及び／又は迷走神経の神経活動を感知して神経活動信号を出力する。

尚、本発明では、心臓交感神経と迷走神経の両方に生体（神経）活動感知手段（２）を配置して、心臓交感神経活動と迷走神経活動の双方を感知するように構成することが好ましい。この理由は、生体における心拍数の調節は、一般的に、心臓交感神経と迷走神経の両方が関与することが知られており、迷走神経活動が高まると、心拍数を低下させることができ、一方、心臓交感神経の神経活動が高まると、心拍数を上昇させることができる。すなわち、心臓は二つの神経系によって心拍数が調節されているために、どちらか一方の調節のみでは、心拍数を任意に調節
10
15 することが困難となるからである。

また本発明では上述したように生体（神経）活動感知手段（２）を二つ設けることが好ましいが、本発明に係るシステムの目的に応じて、どちらか一方であっても構わない。

生体（神経）活動感知手段（２）としては、神経活動を感知して神経活動信号を出力することができるものであれば特に限定されないが、例えば電極を例示することができる。
20

算出手段（３）は、神経活動感知手段（２）により感知された神経活動信号を入力して、該神経活動信号を解析、処理して心臓の心拍数を制御するペースング信号を算出して出力する。

- 25 神経活動感知手段（２）により感知された神経活動信号は、上述したように、神経活動信号と心拍数は、常に１対１の関係に対応していない。

そこで、算出手段（３）により神経活動信号から心臓の心拍数を制御するペースング信号を算出する。

5 神経活動信号から心拍数を制御するペースング信号を算出するには、例えば、神経活動信号の変化に対応する心拍数変化のインパルス応答を用いれば心拍数を制御するペースング信号を算出することができる。

上述した算出手段（３）から出力されたペースング信号は生体刺激（ペースング）手段（４）に入力される。生体刺激（ペースング）手段は、ペースング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調整する。

10 生体刺激（ペースング）手段（４）としては、ペースング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調節することができるものであれば、特に限定されず、例えば心臓ペースメーカーなどを例示することができる。

以上詳述したように、本発明に係る心臓ペースングシステムは、心臓交感神経又は迷走神経の神経活動に基づき、しかも神経活動をそのままペースング信号として使用するのではなく、その神経活動から心拍数を
15 予測したペースング信号に基づいて心臓ペースングするので、特異性、感受性、過渡応答性に優れている。

次に、本発明の第二実施形態に係る治療用システムである血圧調節システムについて説明する。

20 第二実施形態に係る治療用システムである血圧調節システムの基本構成は図２に示される治療用システム（１）を採用することができる。第二実施形態に係る血圧調節システムは、少なくとも、生体活動（血圧）感知手段（２）、算出手段（３）及び生体（神経）刺激手段（４）とから構成される。

25

生体活動（血圧）感知手段（２）は、動脈内の血圧を感知して血圧を

出力する。生体活動（血圧）感知手段（２）としては、動脈内の血圧を感知して血圧を出力することができるものであれば特に限定されないが、例えば、圧センサを例示することができる。

通常、圧受容器は頸動脈洞と大動脈弓に分布し、血圧が上昇すると動脈壁の伸展に応じて延髄の孤束核にインパルスが伝達される。孤束核は交感神経を抑制して副交感神経を刺激する。逆に、血圧が低下すると圧受容器への刺激が減少して孤束核の働きは減弱し、副交感神経が抑制され交感神経が刺激される。これにより、脈拍の増加と末梢神経の収縮が生じ、血圧が維持される。また静脈も収縮し、血液の心臓への還流量が増加する。

第二実施形態に係る血圧調節システムは、このような血圧調節機構に何らかの障害が生じて、血圧を正常に維持することができない患者に用いることができる。

算出手段（３）は、生体活動（血圧）感知手段（２）により感知された血圧信号を入力して、この血圧信号を解析、処理して、血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出し、交感神経刺激信号を出力する。

血圧の調節の場合も、上述した心拍数の調節と同様に、生体活動（血圧）感知手段（２）により感知された血圧信号と交感神経刺激信号は、常に１対１の関係に対応していない。そこで、算出手段（２）により血圧信号から血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出する。

血圧信号から血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出するには、例えば、血圧信号の変化に対応する交感神経刺激変化のインパルス応答を用いれば血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出することができる。

生体（神経）刺激手段（４）は、上述した算出手段（３）によって算出された血圧信号を入力して、交感神経刺激信号に基づいて血管床交感神経を刺激して血圧を調節する。交感神経刺激の部位としては、交感神経節、脊髄表面や脳内の好適な部位などを例示することができるが、交感神経を刺激できるものであればこれに限定されない。

以上詳述したように、本発明に係る血圧調節システムは、血圧に基づき、しかも血圧をそのまま交感神経刺激信号として使用するのではなく、その血圧から実際の交感神経刺激信号を予測しているので、生体と同じように安定した血圧制御を行うことができる。

10

次に、本発明の第三実施形態に係る治療用システムである心臓疾患治療用システムについて説明する。

第三実施形態に係る治療用システムである心臓疾患治療用システムの基本構成は図２に示される治療用システム（１）を採用することができる。第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムは、少なくとも、生体（心臓）活動感知手段（２）、算出手段（３）及び生体（神経）刺激手段（４）とから構成される。

第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムは、種々の疾患により異常な状態に陥った心臓の機能を是正するのに有効である。例えば、心臓疾患の進行には異常な生体調節が関与していることが知られており、心筋梗塞の場合、異常な交感神経活動の上昇と迷走神経活動の減少が確認されている。本発明に係るシステムを使用して異常な状態に陥った生体の機能を是正することにより、各種疾患の病状の進行を予防することができる。

25

第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムにおいて、生体（心臓）

活動感知手段（２）は、生体の心臓活動によって発せられる心臓活動情報を感知して心臓活動信号を出力する。生体（心臓）活動感知手段（２）により感知される心臓活動情報としては、心拍数、心電図情報などを例示することができる。

- 5 算出手段（３）は、生体（心臓）活動感知手段（２）により感知された心臓活動情報を入力して、この心臓活動情報を解析、処理して、神経を刺激して心臓活動を調節することができる神経刺激信号を算出し、神経刺激信号を出力する。

10 第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムが適用される患者の生体の調節機構は正常に機能している。しかし、心臓疾患等の各種疾患に陥ると、生体の調節機構が疾患を治す方向に働かない。

第三実施形態に係る心臓疾患治療用システムにおいて、算出手段（３）は、算出手段（３）に入力される心臓活動情報が正常な生体活動によるものであるか或いは異常な生体活動によるものであるかを識別する識別
15 手段（図示せず）を備える。これにより、生体（心臓）活動感知手段（２）により感知された心臓活動情報を入力して、心臓が正常に機能している場合、心臓刺激信号は算出せず、生体（神経）刺激手段（４）には心臓刺激信号を出力しない。この場合、生体は生体自身の調節機構により調節されている。一方、生体（心臓）活動感知手段（２）により感知され
20 た心臓活動情報を入力して、心臓が正常に機能していない場合、心臓の異常を是正するような心臓刺激信号を算出して、生体（神経）刺激手段（４）に出力する。

上述した算出手段（３）から出力された心臓刺激信号は生体（神経）刺激手段（４）に入力される。生体（神経）刺激手段（４）は、心臓刺
25 激信号に基づいて神経を刺激して心臓活動を調整する。

生体（神経）刺激手段（４）としては、心臓刺激信号に基づいて神経

を刺激して心臓活動を調節することができるものであれば、特に限定されず、例えば電極などを例示することができる。また神経刺激の部位としては、迷走神経、大動脈減圧神経や脳内の好適な部位などを例示することができるが、心臓活動を調節できるものであればこれに限定されない。

実施例

以下、本発明を実施例に基づき説明するが、本発明はこれらの実施例に何ら限定されるものではない。

10 (試験例 1)

麻酔中のラット (20 匹) の左冠状動脈前下行枝を結紮して心筋梗塞を作成した。この群の生存／死亡を一定時間ごとに観察した。

また同様に心筋梗塞を作成したラット (16 匹) に対して、心筋梗塞発症 2 分後より迷走神経を刺激 (パルス幅 2 msec.、パルス電圧 2 V、パルス頻度 2 Hz) して心拍数を低下させた。この群の生存／死亡を一定時間ごとに観察した。

同様に心筋梗塞を作成したラット (15 匹) に対して、心筋梗塞発症 2 分後より迷走神経を刺激 (パルス幅 2 msec.、パルス電圧 2 V、パルス頻度 5 Hz) して心拍数を低下させた。この群の生存／死亡を一定時間ごとに観察した。

結果を図 4 に示す。

試験例 1 の結果より、心筋梗塞を作成したラットにおいて、処置を全く行わなかった場合、30 分以内に全ラットは死亡した (図 4 の a 参照)。一方、パルス頻度 2 Hz で刺激した場合は、試験開始後 60 分後において、死亡率は約 60 % に低下した (図 4 の b 参照)。またパルス頻度 5

H zで刺激した場合は、試験開始60分後において、死亡率は約20%に低下した（図4のc参照）。

これより、心筋梗塞を発症した場合に、迷走神経を刺激することは、心筋梗塞の治療に有効であることが示された。

5

（試験例2）

試験例1は、麻酔下における試験であるので、麻酔の影響を除外するために、以下の試験を行った。

まず、32匹のラットの体内に、血圧測定器、迷走神経刺激装置、及び心筋梗塞を作成するためのカフによる血管閉塞器を植え込んだ。

手術後、一週間経過してラットが回復した後、12匹のラットについては、左冠状動脈の前下行枝を血管閉塞器により閉塞した。迷走神経刺激を全く行わずに、ラットの生存/死亡を一定時間ごとに観察した。

また10匹のラットについては、左冠状動脈の前下行枝を血管閉塞器により閉塞した後、直ちに迷走神経刺激（パルス幅0.2 msec., パルス電流0.1 mA, パルス頻度20 Hz）を開始して60分間継続した。ラットの生存/死亡を一定時間ごとに観察した。

さらに、残りの10匹のラットについては、左冠状動脈の前下行枝を血管閉塞器により閉塞した後、直ちに迷走神経刺激（パルス幅0.2 msec., パルス電流0.2 mA, パルス頻度20 Hz）を開始して60分間継続した。尚、前記神経刺激は、迷走神経の刺激が脳に上行しないように（0.2 mAの刺激ではラットが不穏になるため）、神経の中核側を局所麻酔薬で遮断しながら行った。ラットの生存/死亡を一定時間ごとに観察した。

結果を図5に示す。

図5の結果に示されるとおり、迷走神経刺激を行わなかった群につい

ては、動脈閉塞後、60分以内に66%のラットが死亡した（図5のaの参照）。一方、迷走神経を0.1mAで刺激して心拍数を毎分約20拍低下した場合は、死亡率は40%に止まった（図5のbの参照）。さらに、迷走神経を0.2mAで刺激した場合は、死亡率は20%に止まった（図5のcの参照）。

60分間の刺激を終了した後、2時間観察を続けたところ、生存率は、実験開始から3時間の時点で、刺激なしの場合は83%、0.1mAの刺激の場合は50%、0.2mAの刺激の場合は30%と、大きな差異が見られた。

- 10 以上のことから、麻酔の有無にかかわらず、急性心筋梗塞の発症直後に迷走神経を刺激して異常な調節機構を是正することにより、心筋梗塞による死亡率を激減することが可能である。

（試験例3）

- 15 さらに長期間の効果を調べるために、以下の試験を行った。

試験例1と同様の方法により麻酔下で心筋梗塞を作成し、可能な限り救命を試みたラット（40%が一週間後まで生存）に対して、一週間後に再手術を行い、試験例2と同様に血圧測定器、迷走神経刺激装置、及び心筋梗塞を作成するためのカフによる血管閉塞器を植え込んだ。

- 20 さらに一週間経過した後に、半数の13匹のラットについて、心拍数が20拍低下する条件（パルス幅0.2msec、パルス電流0.1～0.13mA、パルス頻度20Hz）に設定し、1分間のうち10秒間だけ刺激を行い、5週間連続して試験を行った。もう半数の13匹のラットについては、刺激をまったく行わなかった。尚、5週間のうちに
- 25 死亡したラットは全く観察されなかった。

試験期間中のラットの血圧及び心拍数の変化を測定した。結果を図 6 に示す。尚、図 6 中 (a) は刺激を与えなかったラットの試験結果、(b) は刺激を与えたラットの試験結果である。

図 6 に示されるように、迷走神経の刺激により心拍数は次第に低下したが、血圧には大きな変化は観察されなかった。

五週間経過した後に、ラットの心臓の重量を測定した。結果を表 1 に記載する。

表 1

10

(体重 1 k g 当り)

	両心室の和	左心室	右心室
刺激有り	$2.71 \pm 0.24g$	$1.86 \pm 0.12g$	$0.85 \pm 0.27g$
刺激なし	$3.01 \pm 0.31g$	2.03 ± 0.18	$0.98 \pm 0.30g$

表 1 の結果に示されるように、迷走神経を刺激したラットでは、心臓重量が有意に小さく、心筋梗塞後の心臓拡大が抑制されていることが示唆された。心臓の拡大は、心筋梗塞の慢性期の死亡率増加に関連していることが知られていることから、以上の結果より、迷走神経を刺激することにより、異常調節機構を是正することができ、長期的にみても心筋梗塞の死亡率低下につながることを示唆される。

(試験例 4)

さらに長期間の死亡率に対する効果を調べるために、以下の試験を行った。

試験例 1 と同様の方法により麻酔下で心筋梗塞を作成し、可能な限り救命を試みたラット (40 %が一週間後まで生存) に対して、一週間後

に再手術を行い、試験例 2 と同様に血圧測定器、迷走神経刺激装置、及び心筋梗塞を作成するためのカフによる血管閉塞器を植え込んだ。さらに、一週間経過した後に、試験例 3 と同様に、22 匹のラットについて、心拍数が 20 拍低下する条件(パルス幅 0.2 msec.、パルス電流 0.1 ~ 0.13 mA、パルス頻度 20 Hz) に設定し、1 分間のうち 10 秒間だけの刺激を約 40 日まで行い、最長 180 日まで連続して試験を行った。残りの 23 匹のラットについては、刺激をまったく行わなかった。

図 7 の結果に、経過中の累積生存率で示されるとおり、迷走神経刺激を行わなかった群については、23 匹中、8 匹のラットが死亡し、最終算出時点の累積生存率は 0.57 であった(図 7 の a の参照)。一方、迷走神経を 0.1 ~ 0.13 mA で刺激して心拍数を毎分約 20 拍低下した場合は、22 匹中、死亡したラットは 1 匹のみであり、最終算出時点の累積生存率は 0.95 であった(図 7 の b の参照)。

以上の結果より、迷走神経を刺激することにより、異常調節機構を是正することができ、長期的に心筋梗塞の死亡率が激減させることが可能である。

(試験例 5)

麻酔下の日本シロウサギを用いて、実測心拍数と心臓交感神経活動から生体インパルス応答の測定を行った。麻酔下の動物では覚醒中と異なり、心拍数が大きくゆらぐことが少ないために、生体の血圧感知部にかかる血圧を外部よりランダムに変化させて心拍数を人為的に変動させた。

具体的には、まず、8 匹の日本シロウサギを鎮静させた後に、麻酔をした。また筋肉活動による雑音を除去するために臭化パンクロニウムを、血液凝固を防ぐ為にヘパリンナトリウムを、それぞれ静注した。

シロウサギの左右の頸動脈、大動脈減圧神経及び迷走神経を頸部の切開によって露出させた。サーボコントロールピストンポンプを接続したシリコンゴム管を使用して両側の頸動脈にカニユーレを挿入した。帯域限定ホワイトノイズをサーボポンプに与えることによって、動脈洞内の圧力をランダムに変化させた。大動脈弓圧受容器や心肺圧受容器による他の圧反射系の活動を避けるために、左右の迷走神経、大動脈減圧神経を切断した。さらに、開胸して左の心臓交感神経を取り出し切断した。心臓交感神経活動（SNA）を測定するために、近位端に白金電極を取り付けた。頸動脈洞内の圧力及び大動脈の圧力を測定した。左心耳に電極を取り付けて心房の心電図を採った。心房の心電図を、心拍数タコメーターに入力し、瞬時の心拍数（HR）を測定した。測定された心拍数と心臓交感神経活動を図3（a）に示す。

得られた交感神経活動及び心拍数の時系列をセグメントに分割した後、それぞれのセグメントをフーリエ変換し、交感神経活動のパワー（ $S_{SNA-SNA}(f)$ ）、心拍数のパワー（ $S_{HR-HR}(f)$ ）、交感神経活動と心拍数のクロスパワー（ $S_{HR-SNA}(f)$ ）を求め、これらから伝達関数（ $H(f)$ ）を、以下の数式（数1）から算出した。伝達関数を逆フーリエ変換することによりインパルス応答（ $h(t)$ ）を求めた。

数 1

$$H(f) = \frac{S_{HR-SNA}(f)}{S_{SNA-SNA}(f)}$$

次に上記した試験によって得られたインパルス応答により、心臓交感神経活動から心拍数がどの程度の精度で予測されるかを試験した。

まず、上記と同様の方法によって、交感神経活動と実測心拍数を測定した。次に、上記で得られたインパルス応答と前記測定した交感神経活動の畳み込み積分によって、交感神経活動から予測心拍数を算出した(数2)。

5

数2

$$HR(t) = \sum_{\tau=1}^N h(\tau) \cdot SNA(t-\tau)$$

(尚、Nはインパルス応答の長さ、tは時間、 τ は畳み込み積分パラメータであり、いずれも0.2sの時間刻みで離散化した値である。)

10

実測心拍数と予測心拍数の相関係数を算出したところ、0.80~0.96(中央値0.88)と高く、実測心拍数と予測心拍数の誤差は、1.4~6.6拍/分(中央値3.1拍/分)、平均心拍数の $1.2 \pm 0.7\%$ と小さなものであった。

15

以上の結果より、インパルス応答を用いることによって、心臓交感神経活動から精度よく心拍数を予測することができた。

(試験例6)

ラット10匹を用いて、生体の血圧調節中枢(血管運動中枢)が血圧情報から交感神経活動を決定する論理処理の規則の測定を行った。まず、生体の血圧感知部位を血管系から分離して、血圧感知部位にかかる圧を変化させ、そのときの血圧調節中枢の調節による血圧の変化を測定した。この入力(血圧感知部位にかかる圧)と出力(血圧の変化)の関係から、圧反射系伝達関数(H_{native})を求めた。次に、交感神経の刺激を変化させた際の血圧の変化を測定した。これから、交感神経活動(STM)から血圧(SAP)への伝達関数($H_{STM \rightarrow SAP}$)を求めた。これらを用

25

いて、血圧感知部の圧（BRP）に応答して交感神経活動（STM）を変化させる血圧調節中枢の伝達関数（ $H_{BRP \rightarrow STM}$ ）を、 $H_{native} / H_{STM \rightarrow SAP}$ により求めた。

- 5 具体的には、10匹のラットに麻酔をした後に、口から気管内チューブを挿入して、人工呼吸した。筋肉活動による雑音を除去するために臭化パンクロニウムを静注した。動脈血の血液ガスは血液ガス測定装置によりモニタした。ポリエチレン製チューブを右大腿静脈に挿入し、試験中の脱水症状を防ぐために、生理食塩水を与えた。血圧の測定のために、
- 10 カテーテルに取り付けられたマイクロマノメーターを右大腿動脈から大動脈弓に挿入した。

- 15 圧反射系のフィードバックループを開くために、循環器系から左右の頸動脈洞を分離し、迷走神経及び大動脈減圧神経を切断した。短いポリエチレンチューブを用いて、トランスデューサとサーボコントロールポンプシステムに接続した。

左大内臓神経を分離して、横隔膜の位置で切断した。一对のテフロンコート白金線を神経の遠心端に接続した。白金線の植え込み部はシリコンゴムで包埋した。白金線の自由端は、D/A変換機を介してコンピュータ制御される定電圧刺激装置に接続した。

- 20 圧反射系伝達関数（ H_{native} ）を求めるために、サーボコントロールシステムを使用して頸動脈洞の圧力を100～120 mmHgの間でランダムに変化させた。頸動脈洞の圧力と血圧を測定した。

- 25 また伝達関数（ $H_{STM \rightarrow SAP}$ ）を求めるために、頸動脈洞の圧力を120 mmHgに維持した状態で交感神経活動を0～10 Hzの間でランダムに変化させた。

血圧感知部の圧（BRP）に応答して交感神経活動（STM）を変化

させる血圧調節中枢の伝達関数 ($H_{BRP \rightarrow STM}$) を、 $H_{native} / H_{STM \rightarrow SAP}$ により求めた。生体内では血圧が感知部に作用するので、以下の式 (数 3) に従って、瞬時瞬時の血圧 (SAP) 変化に対応する瞬時交感神経活動 (STM) を算出するようにプログラムした。

5

数 3

$$STM(t) = \int_0^{\infty} h(\tau) \cdot SAP(t-\tau) d\tau$$

(尚、式中、 $h(\tau)$ は $H_{BRP \rightarrow STM}$ の逆フーリエ変換によるインパルス応答である。)

10

次に、血圧調節の失調した病態を模擬するために、ラットの血圧感知部を他の血管系から分離し、そこに一定の圧をかけることで生体が血圧の変化を感知できないようにした。ラットの血圧変化をカテーテルの先端に装着した人工の圧センサによって測定した。

15 生体の血管運動中枢の働きを代替するために、血圧変化と上記で求めた生体血圧調節中枢のインパルス応答との畳み込み積分により交感神経活動の推定値を算出し、この値に従って交感神経節である腹腔神経節を刺激した。

20 交感神経活動の推定値によってラットが血圧調節失調から回復するかどうかを、ラットを受動的に 90 度起立した時の血圧低下の程度で評価した。

尚、正常のラット及び血圧調節失調ラットでも、同様に受動的に 90 度起立した時の血圧低下の程度を評価した。

25 結果を図 8 に示す。図 8 中、(a) は、腹腔神経節を刺激したラットの血圧変化であり、(b) は、正常のラットの血圧変化であり、(c)

は、血圧調節失調ラットの血圧変化である。

10匹のラットの試験結果によれば、血圧調節失調ラットでは、起立して2秒間に血圧が $34 \pm 6 \text{ mmHg}$ 低下し、10秒間では $52 \pm 5 \text{ mmHg}$ まで低下した。一方、上記のように、人工の血圧調節を行うことで、2秒間の血圧の低下は $21 \pm 5 \text{ mmHg}$ の低下にとどまり、10秒間では $15 \pm 6 \text{ mmHg}$ の低下にとどまった。

以上詳述した如く、請求の範囲第1項及び第2項に係る発明は、生体の生体活動に基づいた生体活動信号を得ることができ、得られた生体活動信号から算出された生体が要求する生体刺激信号により生体を刺激することができるので、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官に変わって、その中枢器官があたかも正常に機能しているかのように各器官を調節することができる。そして、心臓ペースティング、血圧調節、心臓疾患の治療など、様々な分野において使用することができる。

請求の範囲第3項に係る発明は、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答により生体刺激信号を算出するので、生体が要求する生体信号を出力することができる。

請求の範囲第4項に係る発明は、心臓交感神経又は迷走神経の神経活動に基づき、しかも神経活動をそのままペースティング信号として使用するのではなく、その神経活動から予測した心拍数信号に基づいて心臓をペースティングするので、特異性、感受性、過渡応答性に優れている。

請求の範囲第5項に係る発明は、血圧信号に基づき、しかも血圧信号をそのまま交感神経刺激信号として使用するのではなく、その血圧信号から生体が行っている交感神経刺激信号を予測しているので、生体と同じように安定した血圧制御を行うことができる。

請求の範囲第 6 項に係る発明は、心臓の活動が正常である場合は、生体本来の調節機構により心臓を調節し、心臓の活動が異常である場合は、心臓の活動を正常な活動となるように心臓を調節することができる。

5 産業上の利用可能性

本発明は、様々な要因によって正常な生体調節機能を果たすことができない中枢器官に変わって、その中枢器官があたかも正常に機能しているかのように各器官を調節することができる生体調節機能代替を用いた治療用システム並びに該システムに基づく心臓ペーシングシステム、血

10 圧調節システム及び心疾患治療用システムを提供することができる。

請求の範囲

1. 生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、

- 5 該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、該生体活動信号を解析、処理して生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、

 該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなることを

- 10 特徴とする、生体活動に基づいた治療用システム。

2. 生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、

 該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、該生体活動信号を解析、処理して生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を

- 15 出力するための算出手段と、

 該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなり、

 前記算出手段は、入力された生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか、異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段を
20 備え、入力された生体活動信号が正常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号の出力は行わず、入力された生体活動信号が異常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号を出力することを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システム。

3. 正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と生体活動感知
25 手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出することを特徴とする請求の範囲第1項又は第2項に記載の生体

活動に基づいた治療用システム。

4. 心臓交感神経及び／又は迷走神経の神経活動を感知して神経活動信号を出力するための神経活動感知手段と、

5 該神経活動感知手段により感知された神経活動信号を入力して、該神経活動信号を解析、処理して心臓の心拍数を制御するペースング信号を算出し、該ペースング信号を出力するための算出手段と、

10 該算出手段によって算出されたペースング信号を入力して、該ペースング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調整するためのペースング手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた心臓ペースングシステム。

5. 動脈内の血圧を感知して血圧を出力するための血圧感知手段と、

15 該血圧感知手段により感知された血圧信号を入力して、該血圧信号を解析、処理して、血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出し、該交感神経刺激信号を出力するための算出手段と、

該算出手段によって算出された交感神経刺激信号を入力して、該交感神経刺激信号に基づいて血管床交感神経を刺激して血圧を調節するための刺激手段、とからなることを特徴とする、生体の血圧変化に基づき生体の神経活動の制御を用いた血圧調節システム。

20 6. 生体の心臓活動によって発せられる心臓活動情報を感知して心臓活動信号を出力するための心臓活動感知手段と、

該心臓活動感知手段により感知された心臓活動信号を入力して、該心臓活動信号を解析、処理して神経刺激信号を算出し、該神経刺激信号を出力するための算出手段と、

25 該算出手段によって算出された神経刺激信号を入力して、該神経刺激信号に基づいて神経を刺激するための神経刺激手段、とからなることを

特徴とする、生体活動に基づいた心疾患治療用システム。

補正書の請求の範囲

[2003年11月10日(10.11.03) 国際事務局受理：出願当初の請求の範囲 1, 2, 4, 6 は補正された；出願当初の請求の範囲 3 は取り下げられた；他の請求の範囲は変更なし。]

1. (補正後) 生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、

- 5 該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と該生体活動感知手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、

10 該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システム。

2. (補正後) 生体の生体活動によって発せられる生体活動情報を感知して生体活動信号を出力するための生体活動感知手段と、

- 15 該生体活動感知手段により感知された生体活動信号を入力して、正常時の生体活動から予め算出したインパルス応答と該生体活動感知手段により感知された生体活動信号の畳み込み積分により生体刺激信号を算出し、該生体刺激信号を出力するための算出手段と、

該算出手段によって算出された生体刺激信号を入力して、該生体刺激信号に基づいて生体を刺激するための生体刺激手段、とからなり、

- 20 前記算出手段は、入力された生体活動信号が正常な生体活動によるものであるか、異常な生体活動によるものであるかを識別する識別手段を備え、入力された生体活動信号が正常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号の出力は行わず、入力された生体活動信号が異常な生体活動であると識別された場合、生体刺激信号を出力することを特徴とする、生体活動に基づいた治療用システム。

3. (削除)

4. (補正後)心臓交感神経及び／又は迷走神経の神経活動を感知して神経活動信号を出力するための神経活動感知手段と、

該神経活動感知手段により感知された神経活動信号を入力して、正常時の神経活動から予め算出したインパルス応答と該神経活動感知手段により感知された神経活動信号の畳み込み積分により心臓の心拍数を制御するペーシング信号を算出し、該ペーシング信号を出力するための算出手段と、

該算出手段によって算出されたペーシング信号を入力して、該ペーシング信号に基づいて心臓を刺激して心拍数を調整するためのペーシング手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた心臓ペーシングシステム。

5. 動脈内の血圧を感知して血圧を出力するための血圧感知手段と、

該血圧感知手段により感知された血圧信号を入力して、該血圧信号を解析、処理して、血管床交感神経を刺激して血圧を調節することができる交感神経刺激信号を算出し、該交感神経刺激信号を出力するための算出手段と、

該算出手段によって算出された交感神経刺激信号を入力して、該交感神経刺激信号に基づいて血管床交感神経を刺激して血圧を調節するための刺激手段、とからなることを特徴とする、生体の血圧変化に基づき生体の神経活動の制御を用いた血圧調節システム。

6. (補正後)生体の心臓活動によって発せられる心臓活動情報を感知して心臓活動信号を出力するための心臓活動感知手段と、

該心臓活動感知手段により感知された心臓活動信号を入力して、該心臓活動信号を解析、処理して神経刺激信号を算出し、該神経刺激信号を出力するための算出手段と、

該算出手段によって算出された神経刺激信号を入力して、該神経刺激

信号に基づいて神経を刺激するための神経刺激手段、とからなることを特徴とする、生体活動に基づいた心不全治療用システム。

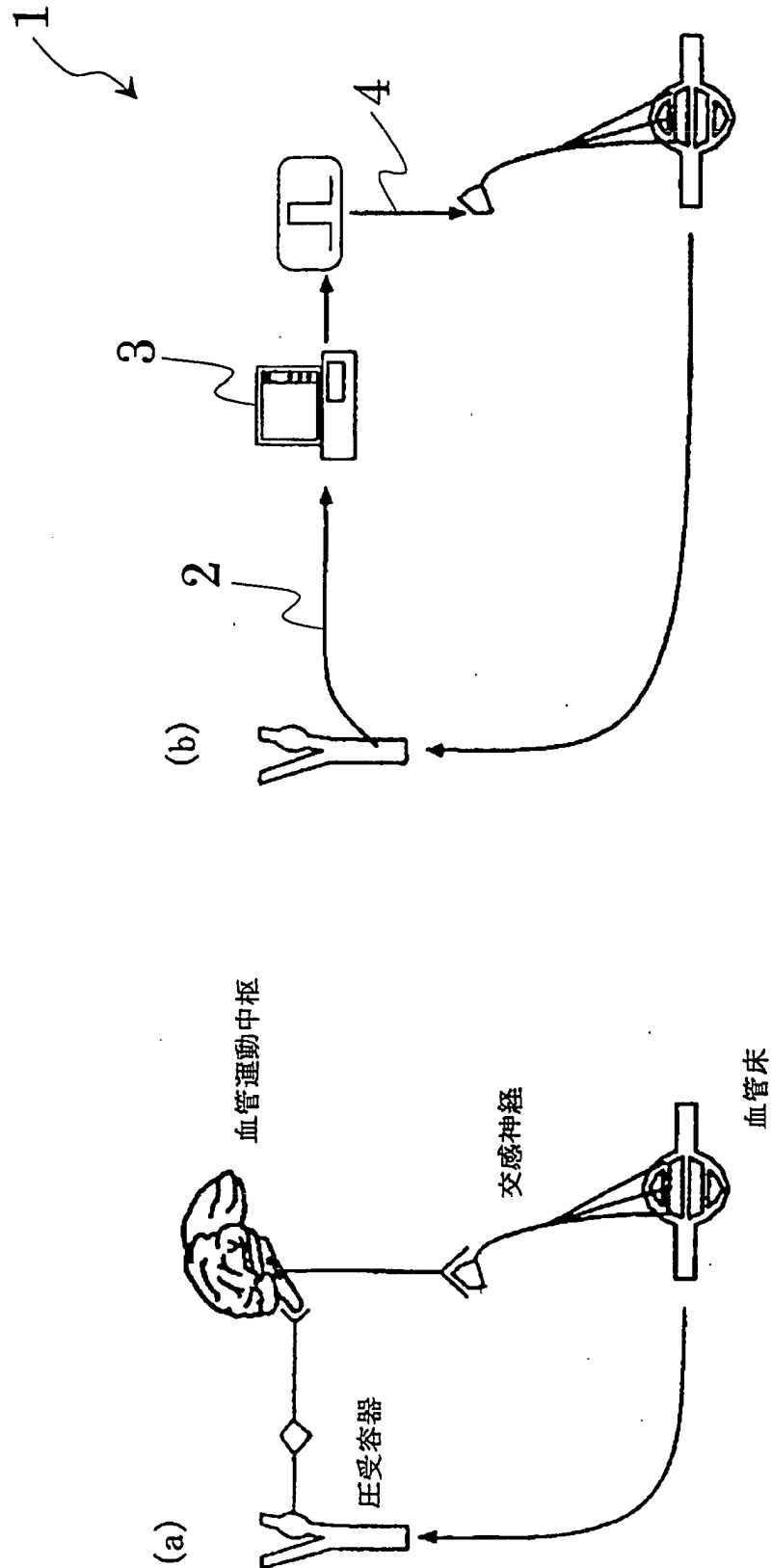
条約 19 条に基づく説明書

請求の範囲第 1 項及び第 2 項に係る補正は、算出手段を明確化するために行った補正であり、具体的には請求の範囲第 3 項の構成を請求の範囲第 1 項及び第 2 項に付加した。これに伴って、請求の範囲第 3 項を削除した。

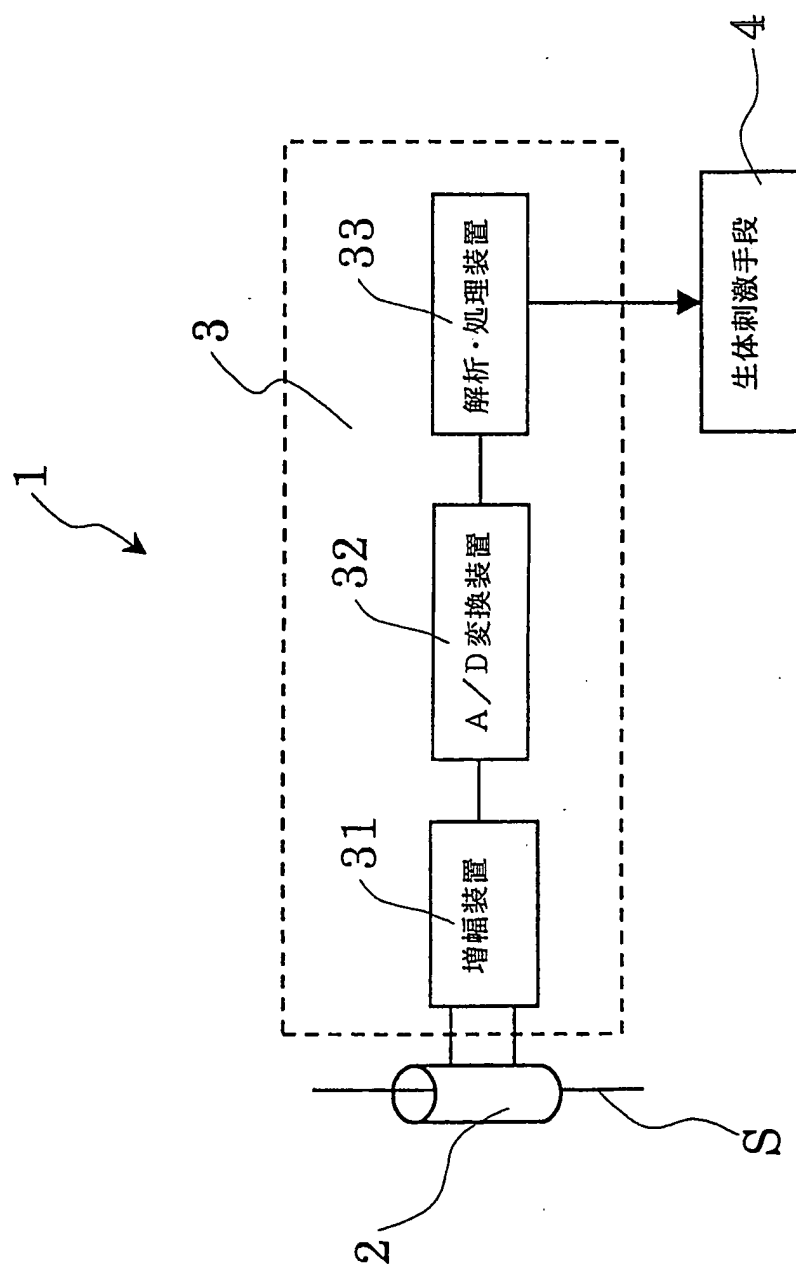
請求の範囲第 4 項に係る補正は、算出手段を明確化するために行った補正であり、具体的には算出手段において、感知手段により感知された活動信号とインパルス応答の畳み込み積分によりペーシング信号や神経刺激信号を算出することを付加した。

10 請求の範囲第 6 項に係る補正は、治療の対象となる心臓疾患を明確化するために行った補正であり、具体的には心不全に限定した。心不全とは心臓自体に障害があつて全身の臓器組織に必要な量と質の血流を循環しえなくなった状態であり、心筋梗塞の末期症状である。

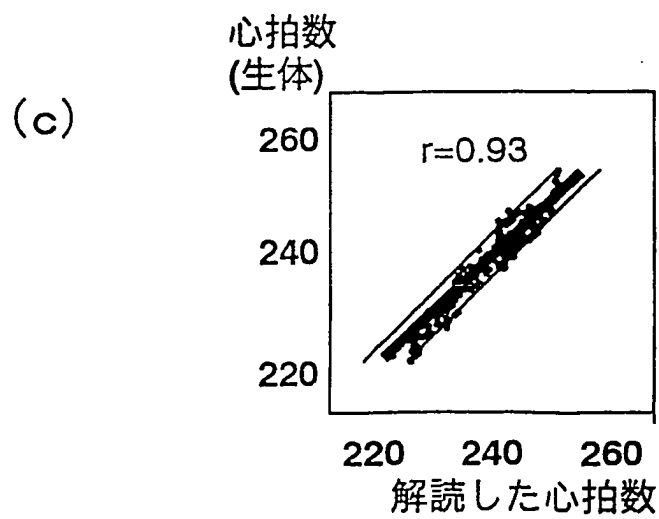
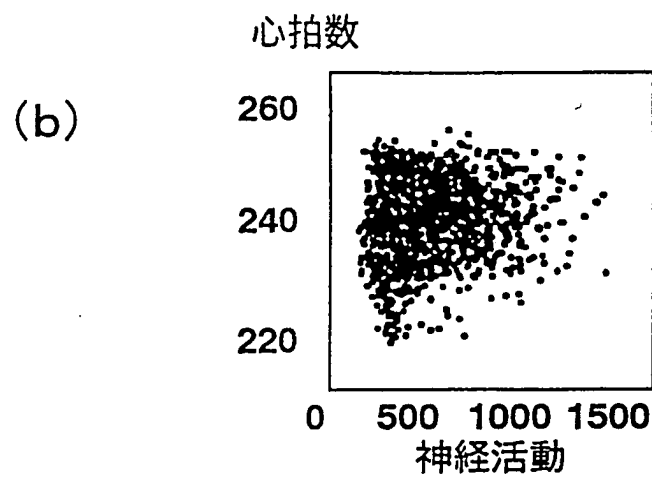
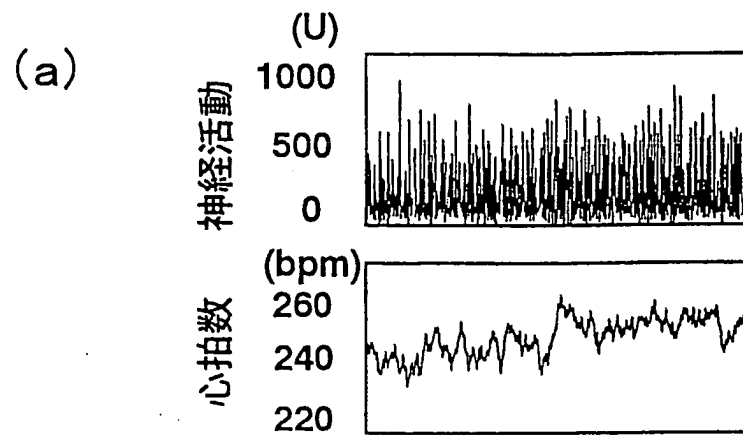
第 1 図



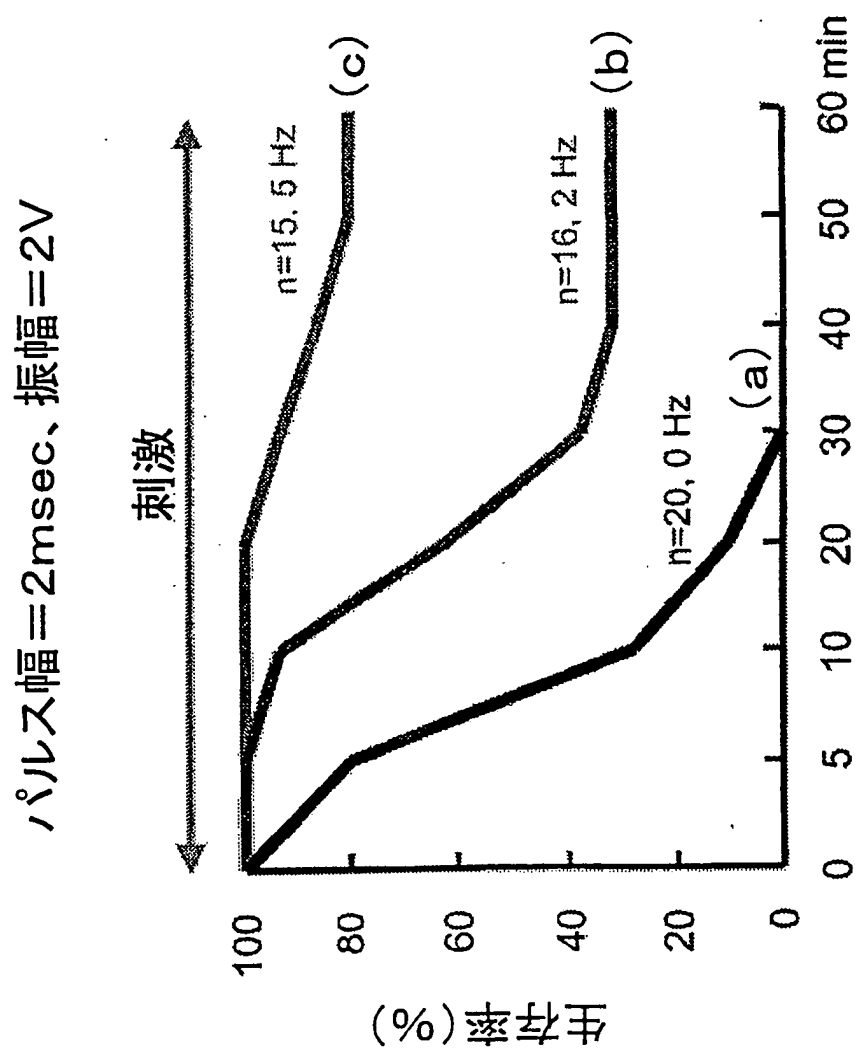
第 2 図



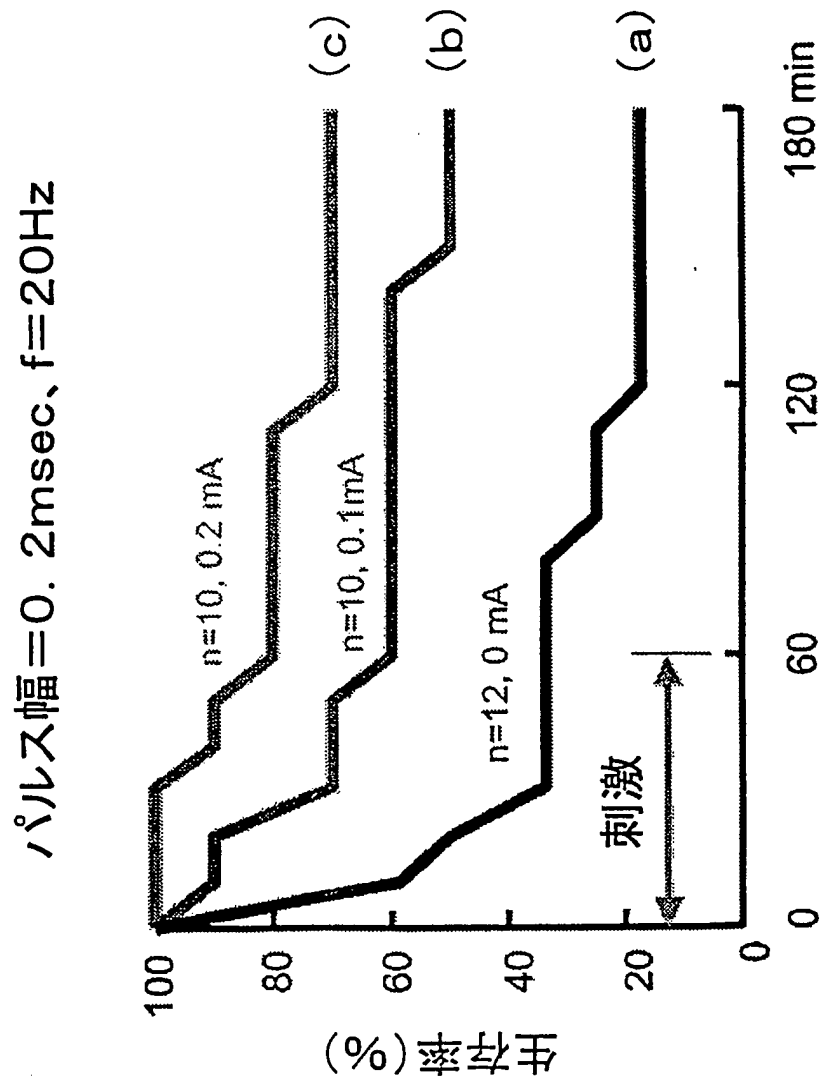
第3図



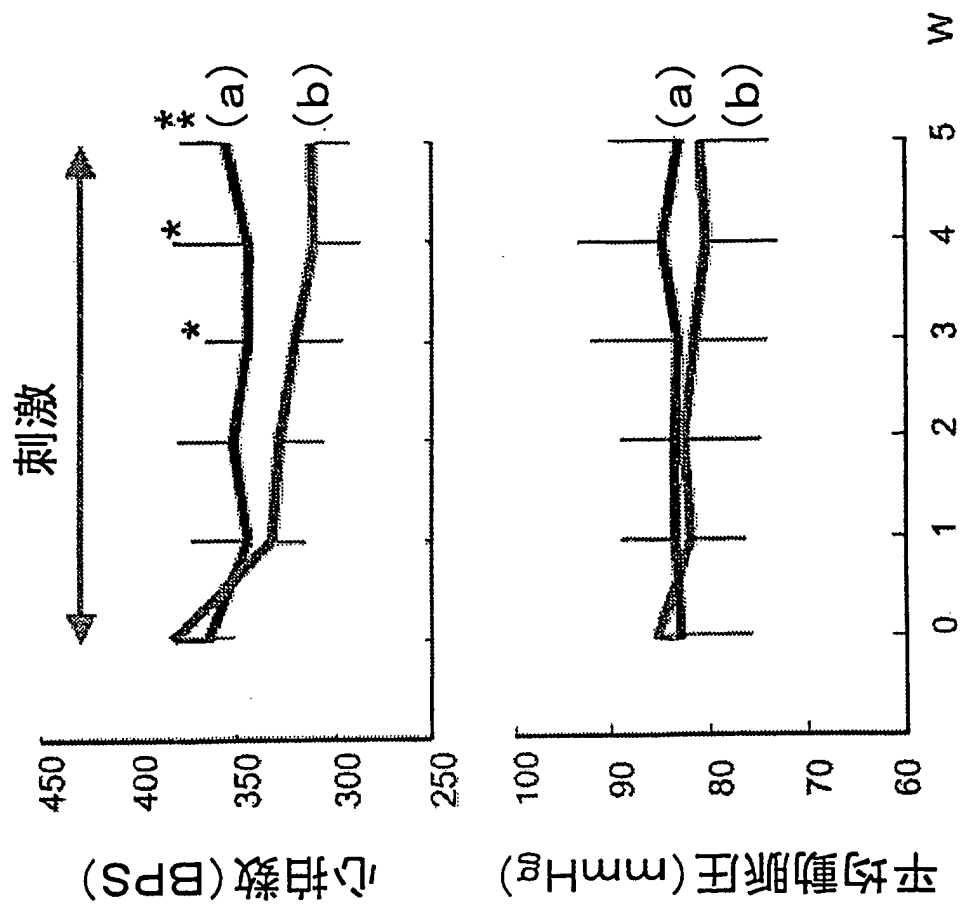
第 4 図



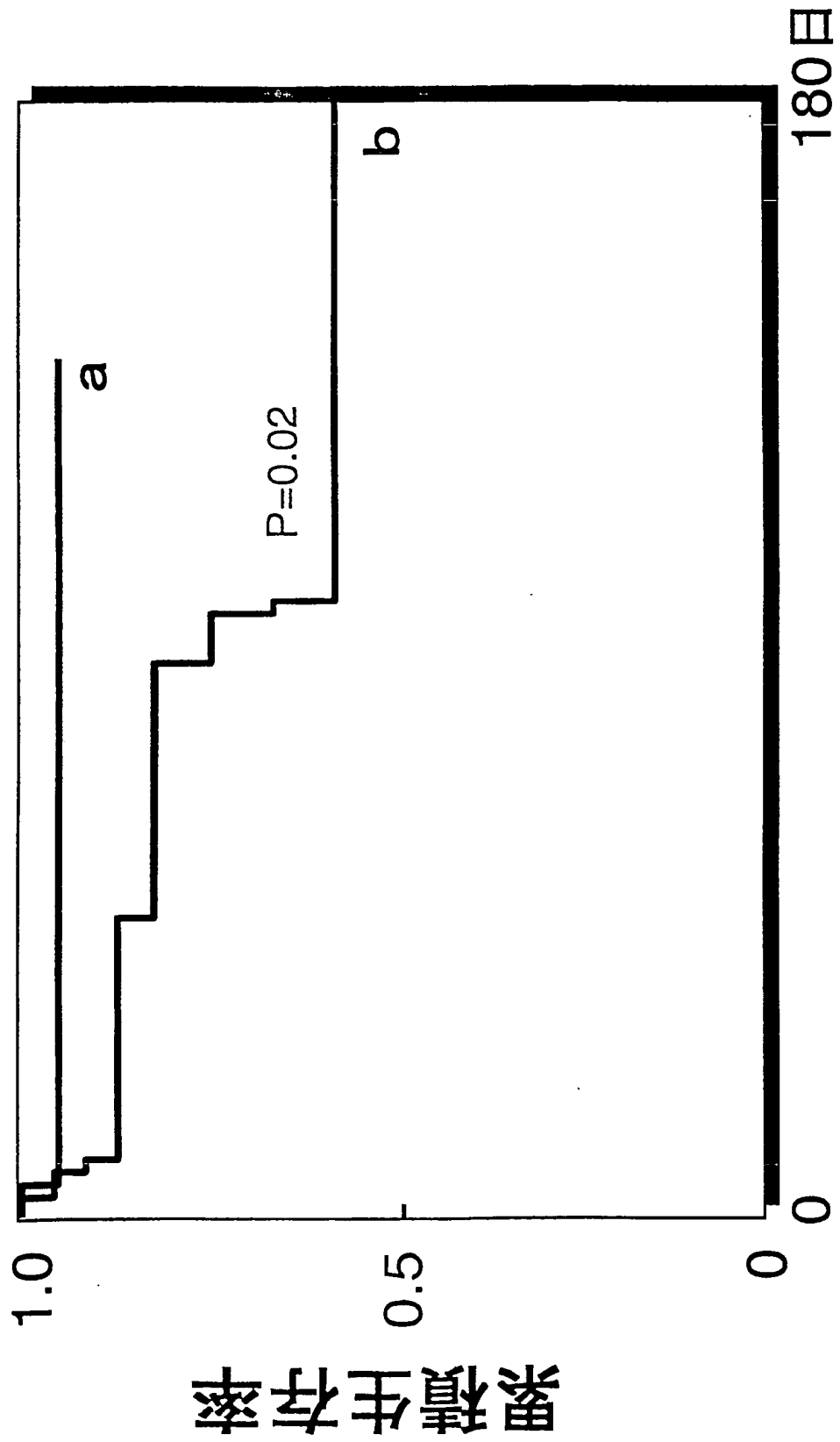
第5図



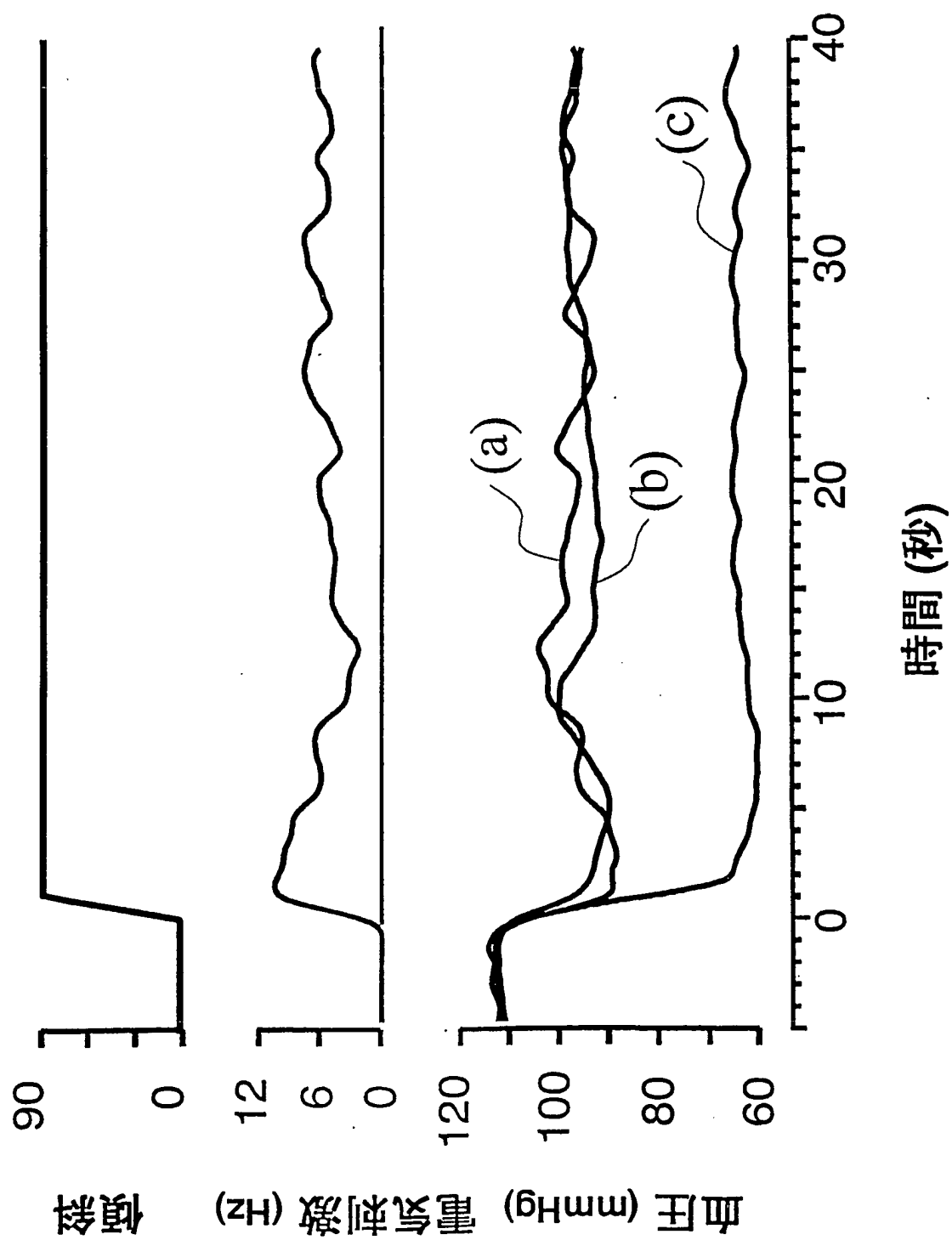
第 6 図



第7図



第 8 図



第Ⅷ欄 (v) 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て

申立ては実施細則第 215 号に規定する標準文言を使用して作成しなければならない。第Ⅳ欄と同欄(i)～(v)の備考の総論部分、及び本頁に特有の事項について第Ⅳ欄(v)の備考を参照。この欄を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則 4.17(v)及び 51 の 2.1(a)(v))

本国際出願に関し、国立循環器病センター総長、砂川 賢二、杉町 勝、佐藤 隆幸は、本国際出願の請求項に記載された対象が以下のように開示されたことを申し立てる。

(i) 開示の種類

(d) その他 インターネットホームページ

(<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/01.CIR.0000024101.77521.4D>) 上において開示

(ii) 開示の日付

2002年7月15日

(v) 本申立ては、すべての指定国のためになされたものである。

☐ この申立ての続葉として「第Ⅷ欄(v)の続き」がある

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁷ A61N1/365

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁷ A61N1/365, A61N1/36

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2002 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 5-76609 A (Cardiac Pacemakers, Inc.), 30 March, 1993 (30.03.93), Full text; Figs. 1 to 3 Full text; Figs. 1 to 3 & EP 481583 A2 & US 511815 A1	1, 2, 4 3
X	JP 11-514268 A (ZABARA, Jacob), 07 December, 1999 (07.12.99), Full text; Fig. 1 & WO 97/13550 A1	6
A	US 5199428 A1 (Medtronic, Inc.), 06 April, 1993 (06.04.93), Full text; Figs. 1 to 2 & WO 92/16257 A & JP 6-502571 A	5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
05 November, 2002 (05.11.02)

Date of mailing of the international search report
26 November, 2002 (26.11.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 688579 A1 (Pacesetter AB), 27 December, 1995 (27.12.95), Full text; Figs. 1 to 4 & US 5578061 A1 & JP 8-38625 A	1-4, 6
A	JP 2000-14806 A (NEC Corp.), 18 January, 2000 (18.01.00), Full text; Fig. 2 (Family: none)	2

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61N1/365

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61N1/365, A61N1/36

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年

日本国公開実用新案公報 1971-2002年

日本国登録実用新案公報 1994-2002年

日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	JP 5-76609 A (カーディアック ペースメーカーズ, インコーポレーテッド) 1993. 03. 30 全文, 第1-3図 全文, 第1-3図 & EP 481583 A2 & US 511815 A1	1, 2, 4 3
X	JP 11-514268 A (ザバラ, ジェイコブ) 1999. 12. 07 全文, 第1図 & WO 97/13550 A1	6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 11. 02

国際調査報告の発送日

26.11.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

北村 英隆



3E

9328

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 5199428 A1 (Medtronic, Inc.,) 1993. 04. 06 全文, 第1-2図 & WO 92/16257 A & JP 6-502571 A	5
A	EP 688579 A1 (Pacesetter AB) 1995. 12. 27 全文, 第1-4図 & US 5578061 A1 & JP 8-38625 A	1-4, 6
A	JP 2000-14806 A (日本電気株式会社) 2000. 01. 18 全文, 図2 (ファミリーなし)	2



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference KUP-D02-40	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/JP2002/007963	International filing date (day/month/year) 05 August 2002 (05.08.2002)	Priority date (day/month/year)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61N 1/365		
Applicant JAPAN AS REPRESENTED BY PRESIDENT OF NATIONAL CARDIOVASCULAR CENTER		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. <input checked="" type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of <u>3</u> sheets, as follows: <div style="margin-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). <input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</div> b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
4. This report contains indications relating to the following items: <div style="margin-left: 40px;"><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report <input type="checkbox"/> Box No. II Priority <input type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability <input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention <input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement <input type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited <input type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application <input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</div>

Date of submission of the demand 23 February 2004 (23.02.2004)	Date of completion of this report 11 November 2004 (11.11.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2002/007963

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☐ The international application as originally filed/furnished

☒ the description:
 pages _____ 1-25 _____, as originally filed/furnished
 pages* _____ received by this Authority on _____
 pages* _____ received by this Authority on _____

☒ the claims:
 pages _____ 5 _____, as originally filed/furnished
 pages* _____ 1, 2, 4, 6 _____, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages* _____ received by this Authority on _____
 pages* _____ received by this Authority on _____

☒ the drawings:
 pages _____ 1-8 _____, as originally filed/furnished
 pages* _____ received by this Authority on _____
 pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☒ the claims, Nos. _____ 3 _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (*specify*): _____
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1, 2, 4, 5	YES
	Claims	6	NO
Inventive step (IS)	Claims	1, 2, 4, 5	YES
	Claims	6	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 2, 4-6	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: JP 10-277165 A (ELA Medical SA), 20 October 1998, entire text

Claim 6

Claim 6 describes a medical treatment system for cardiac insufficiency, said system being provided with a cardiac activity detection means, a calculation means, and a nerve stimulation means. Meanwhile, newly cited document 1 discloses a device for treating cardiac insufficiency, said device being provided with a constitution for detecting ventricular events, a research means, and a means for applying a stimulation pulse via electrodes.

The nerve stimulation means described in claim 6 is recognized as a means for applying a stimulus to an electrode, and therefore is recognized as a device provided with the same constitution as the constitution disclosed in document 1.

Claims 1, 2, and 4

None of the documents cited in the international search report discloses or suggests a constitution for a biological activity-based treatment system or the like, characterized in that said constitution provides a calculation means for calculating a stimulation signal for

a living organism using the convolution integral of an impulse response calculated beforehand from normal biological activity and the biological activity signal detected by the biological activity detection means, and outputting said living organism stimulation signal.

Claim 5

None of the documents cited in the international search report discloses or suggests a constitution for a blood pressure regulation system, characterized in that said constitution provides a blood pressure detection means, a calculation means, and a stimulation means for regulating blood pressure by stimulating a vascular sympathetic nerve.